

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cipaglucosidase alfa (in Kombination mit Miglustat) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat (im Folgenden Cipaglucosidase alfa + Miglustat) im Vergleich mit Alglucosidase alfa als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease [LOPD]).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cipaglucosidase alfa + Miglustat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	Alglucosidase alfa <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden. GAA: saure $\alpha$ -Glucosidase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LOPD: late-onset Pompe disease	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### Studienpool und Studiendesign

#### Studie PROPEL

Für die Nutzenbewertung wird die Studie PROPEL herangezogen. Die Studie PROPEL ist eine doppelblinde RCT zu Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat im Vergleich mit Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe der späten Verlaufsform (LOPD).

Für den Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten die Diagnose des LOPD zum Screening mittels Genotypisierung des kodierenden Gens der sauren  $\alpha$ -Glucosidase bestätigt werden. Alle Patientinnen und Patienten mussten beim Screening ein Körpergewicht  $\geq 40$  kg sowie eine forcierte Vitalkapazität (FVC) im Sitzen  $\geq 30$  % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene (National Health and Nutrition Examination Survey III) aufweisen. Patientinnen und Patienten, die im Wachzustand  $> 6$  Stunden pro Tag eine invasive oder nicht invasive Atemunterstützung benötigten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für den Einschluss in die Studie mussten für die Patientin bzw. den Patienten zwei nach Einschätzung der Prü­färztin bzw. des Prü­farztes valide 6-Minuten-Gehtests (6MWT) vorliegen, wobei die zurückgelegte Distanz  $\geq 75$  m und  $\leq 90$  % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene (basierend auf Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht) betragen musste. Die Patientinnen und Patienten konnten therapienaiv oder mit Enzymersatztherapie (Alglucosidase alfa) vorbehandelt sein.

Insgesamt wurden 125 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa + Miglustat ( $n = 85$ ) oder Alglucosidase alfa + Placebo ( $n = 40$ ) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten Alglucosidase alfa gemäß den Vorgaben der Fachinformation, in Kombination mit Placebo. Die Behandlung erfolgte über 52 Wochen. In beiden Studienarmen war die Anwendung nicht medikamentöser Begleitbehandlungen (einschließlich Physio- und Ergotherapie) möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie PROPEL war die Änderung der im 6MWT zurückgelegten Distanz zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROPEL nicht erhoben.

Der vom pU vorgelegte finale Datenschnitt vom 15.12.2020 erfolgte zu dem Zeitpunkt, als die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die Studie beendet hatte.

### **Verzerrungspotenzial**

Für den Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair (GSGC) Gesamtwert gehen 15 % vs. 18 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm nicht in die Analyse (Kovarianzanalyse [ANCOVA]) ein, zudem wurde für 15 % vs. 13 % der Patientinnen und Patienten der Wert zu Woche 52 Last Observation carried forward (LOCF)-ersetzt. Für den Endpunkt motorische Funktion erhoben mittels GSGC (ANCOVA) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse daher als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten wird jeweils als niedrig bewertet.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

In beiden Behandlungsarmen traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Körperliche Belastbarkeit (6MWT)*

Für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit (6MWT) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Motorische Funktion (GSGC)*

Für den Endpunkt motorische Funktion (GSGC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function)*

Für den Endpunkt körperliche Funktion (Rasch-built Pompe-specific Activity [R-PAct], Patient Reported Outcome Measurement Information System [PROMIS] Physical Function) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Fatigue (PROMIS Fatigue), Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)*

Für die Endpunkte Fatigue (PROMIS Fatigue), Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Allgemeines körperliches Wohlbefinden (SGIC), Atemanstrengung (SGIC), Muskelkraft (SGIC), Muskelfunktion (SGIC), Aktivitäten des täglichen Lebens (SGIC), Muskelschmerzen (SGIC)*

Für die Endpunkte allgemeines körperliches Wohlbefinden, Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, Muskelschmerzen (jeweils Subject's Global Impression of Change [SGIC]) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC)*

Für den Endpunkt Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa.

*Energielevel (SGIC)*

Für den Endpunkt Energielevel (SGIC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa.

*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Nebenwirkungen**

*SUEs*

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Infusionsbedingte Reaktionen (UEs, SUEs)*

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (UEs und SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Insgesamt zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa: Für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. In der Studie PROPEL wurden weitere patientenberichtete Endpunkte erhoben, für die jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen. Dies betrifft insbesondere die Erhebung der Symptomatik mit mehreren PROMIS-Instrumenten zu den Endpunkten körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe und Funktion der oberen Extremitäten. Dabei wird etwa im PROMIS-Instrument zur körperlichen Funktion diese durch insgesamt 20 Fragen erfasst. Auch mit dem R-PAct wurde die körperliche Funktion der Patientin oder des Patienten über 18 Fragen erhoben, während mittels SGIC die Fähigkeit, sich zu bewegen, nur über eine einzelne Frage erhoben wurde. Im PROMIS-Fragebogen zur Fatigue (Short Form: 8 Fragen) spiegeln sich ebenfalls patientenberichtete Aspekte zum Energielevel wider, die im SGIC nur über eine Frage abgebildet werden. Ohne geeignete Analysen zu den mittels PROMIS und R-PAct erhobenen Endpunkten ist eine adäquate Beurteilung der patientenberichteten Symptomatik nicht möglich. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zusammenfassend ist in dieser Datenkonstellation für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase) der späten Verlaufsform (LOPD) der Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alglucosidase alfa nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cipaglucosidase alfa + Miglustat.

Tabelle 3: Cipaglucosidase alfa + Miglustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	Alglucosidase alfa <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. In die Studie PROPEL wurden Patientinnen und Patienten mit FVC im Sitzen <math>\geq 30\%</math> eingeschlossen, die im 6MWT <math>\geq 75</math> m und <math>\leq 90\%</math> des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene erreichten, und im Wachzustand keine invasive oder nicht invasive Atemunterstützung <math>&gt; 6</math> Stunden pro Tag benötigten. Es bleibt unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit schwererer Beeinträchtigung der Lungenfunktion und körperlichen Belastbarkeit übertragen werden können.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: forcierte Vitalkapazität; GAA: saure <math>\alpha</math>-Glucosidase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LOPD: late-onset Pompe disease</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.